

**CN1067055C**

**Patent number:** CN1067055C  
**Publication date:**  
**Inventor:**  
**Applicant:**  
**Classification:**  
**- international:**  
**- european:**  
**Application number:**  
**Priority number(s):**

**Also published as:**

 WO9525722 (A1)  
 EP0751938 (A1)  
 US6046338 (A1)  
 US5750707 (A1)  
 FI963775 (A)

more &gt;&gt;

**Report a data error here**

Abstract not available for CN1067055C

Abstract of corresponding document: **US5750707**

PCT No. PCT/EP95/00847 Sec. 371 Date Sep. 18, 1996 Sec. 102(e) Date Sep. 18, 1996 PCT Filed Mar. 6, 1995 PCT Pub. No. WO95/25722 PCT Pub. Date Sep. 28, 1995A method for the separation of R-(+)- and S-(-)-isomers of amlodipine (I) from mixtures thereof, which comprises the reaction of the mixture of isomers with either L- or D-tartaric acid in an organic solvent containing sufficient dimethyl sulfoxide (DMSO) for the precipitation of, respectively, a DMSO solvate of an L-tartrate salt of R-(+)-amlodipine, or a DMSO solvate of a D-tartrate salt of S-(-)-amlodipine. (I)

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D211/90

## [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192238.6

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1067055C

[22] 申请日 1995.3.6 [24] 颁证日 2001.3.8

[21] 申请号 95192238.6

[30] 优先权

[32] 1994.3.24 [33] GB [31] 9405833.6

[86] 国际申请 PCT/EP95/00847 1995.3.6

[87] 国际公布 WO95/25722 英 1995.9.28

[85] 进入国家阶段日期 1996.9.24

[73] 专利权人 辉瑞研究与发展公司

地址 爱尔兰都柏林

[72] 发明人 P·L·斯巴勒果

[56] 参考文献

EP331315A1 1989.9.6 C08G75/23

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

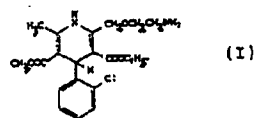
代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 由阿罗地平的非对映的酒石酸盐分离其  
对映体

[57] 摘要

由阿罗地平混合物中分离其 R-(+)-和 S-(-)-异构体的方法,其中 包括在含有足够分别使 R-(+)-阿罗地平的 L-酒石酸盐的 DMSO 溶剂化物或者 S-(-)-阿罗地平的 D-酒石酸盐的 DMSO 溶剂化物沉淀的二甲基亚砜(DMSO)的有机溶剂中,将异构体混合物与 L-或 D-酒石酸反应。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版



## 权 利 要 求 书

---

1.由阿罗地平混合物中分离其R-(+)-和S-(-)-异构体的方法,其中包括,将异构体混合物与L-或D-酒石酸在含有足够量DMSO的有机溶剂中反应,分别使R-(+)-阿罗地平的L-酒石酸盐的DMSO溶剂化物或者S-(-)-阿罗地平的D-酒石酸盐的DMSO溶剂化物沉淀。

2.权利要求1所述的方法,其中溶剂是DMSO。

3.权利要求1所述的方法,其中溶剂是DMSO和助溶剂的混合物,助溶剂存在的量足以允许DMSO溶剂化物沉淀的产生。

4.权利要求3所述的方法,其中助溶剂是水或酮、醇、醚、酰胺、酯、氯代烃、腈或炔。

5.权利要求4所述的方法,其中助溶剂是水、丙酮、二甲基乙酰胺、甲基乙基酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、甲苯、异丙醇或N, N'-二甲基丙烯基脲。

6.权利要求3至5中任一项所述的方法,其中助溶剂的存在量占DMSO体积最高达50% (体积)。

7.权利要求6所述的方法,其中助溶剂的存在量是0.2至6% (体积)。

8.权利要求1, 2, 3, 4, 5, 6或7所述的方法,其中L-或D-酒石酸的用量是每摩尔阿罗地平0.5摩尔或0.25摩尔。

9.权利要求1, 2, 3, 4, 5, 6, 7或8所述的方法,其中溶剂化物沉淀分别是S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物或R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物。

10.S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物。

11.R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物

12.S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单水合物。

13.R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单水合物。

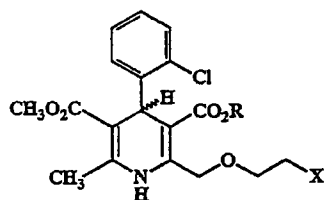
## 说明书

### 由阿罗地平的非对映的酒石酸盐分离其对映体

在此描述的本发明提供了在二甲基亚砷存在下通过盐的形成有效地分离阿罗地平 (amlodipine) 的光学异构体的方法。

阿罗地平 1a 及其盐是长效钙离子通道阻断剂，并可用于治疗心肌功能障碍，如心绞痛、高血压及充血性心力衰竭。阿罗地平的两个对映体及其盐具有不同的药理学特性。S-(-)-异构体是更强的钙离子通道阻断剂，而 R-(-)-异构体还具有治疗或预防动脉粥样硬化的活性。

J.E. Arrowsmith 等在 J. Med. Chem.(1986) 29 1696 中描述了通过分离非对映体的叠氮化物酯 1b 制备阿罗地平的两个对映体，J.E. Arrowsmith 在 EPA331315 中描述了利用酸 1c 的半可灵盐来拆分中间体最终得到对映体纯的阿罗地平异构体。S. Goldman 等在 J. Med. Chem.(1992) 35 3341 中描述了非对映体酰胺异构体 1d 的色谱分离。



1

- (a)  $R = CH_2CH_3$ ,  $X = NH_2$ ;
- (b)  $R = CH_2CH(OCH_3)Ph$ ,  $X = N_3$ ;
- (c)  $R = H$ ,  $X = N_3$ ;
- (d)  $R = CH_2CH_3$ ,  $X = (1S)\text{-camphanoylamino}$

已公开的拆分阿罗地平中间体或衍生物的方法中，没有一种是易于工业应用的有效并且经济的方法。因此需要提供富含某种对映体的阿罗地平异构体的其它方法。

最近，S. Goldman 等在 Angew. Chem. Int. Edn.(Engl.) (1991) 30 1559 中的综述描述了提供高度对映体过量 (e.e.) 的手性 1,4-二氢吡啶的多种方法。此综述的 2.2 部分 (碱性二氢吡啶衍生物的外消旋混合物的拆分

( Resolution of Racemic Mixtures of Basic Dihydropyridine Derivatives) ) 宣称“手性酸如樟脑磺酸及取代的酒石酸已被用于分离碱性二氢吡啶衍生物的对映体, 产率高达30%” (着重强调之所在)。使用这些方法将阿罗地平折分成其对映体, 在产率和对映体纯度方面结果都不令人满意。在其报告的方法中最常用的“取代的酒石酸”是O,O'-二苯甲酰基酒石酸, 与此试剂一起使用的有不同的溶剂, 其中最常用的是乙醇。

我们在此描述制备阿罗地平1a及其盐的两种对映体的一种新的、简单、经济而且有效的方法, 它有意外的良好产率及对映体纯度。本发明提供了由其混合物中分离阿罗地平的R-(+)-及S-(-)-异构体的方法, 其中包括将混合物与L-或D-酒石酸在含有足够量二甲基亚砷的有机溶剂中反应, 分别将R-(+)-阿罗地平的L-酒石酸盐的DMSO溶剂化物或S-(-)-阿罗地平的D-酒石酸盐的DMSO溶剂化物沉淀。酒石酸及DMSO的使用对此独特的分离方法都是必需的。

每摩尔阿罗地平优选使用约0.5摩尔或约0.25摩尔的L-或D-酒石酸。

沉淀优选是阿罗地平的半酒石酸单溶剂化物。这些溶剂化物也形成了本发明的一部分。

沉淀的分离可通过本领域熟知的方法进行, 例如通过过滤、离心或倾析, 此后其中适当富含所需异构体的沉淀或滤液或上清液可进一步处理。正如本领域熟知的, 用于一种非对映体的进一步处理的方法可同样用于其对映体。

沉淀的DMSO溶剂化物可用几种方法进一步处理。由有机溶剂中重结晶可得到不含DMSO的阿罗地平酒石酸盐。可用碱进一步处理得到游离的对映体纯的阿罗地平异构体。沉淀的阿罗地平DMSO溶剂化物也可用碱处理直接得到光学纯的阿罗地平游离碱, 而不需要分离阿罗地平酒石酸盐。

分离出阿罗地平酒石酸盐的DMSO溶剂化物沉淀后, 余下的滤液或上清液也可进一步处理。除掉部分剩余的溶剂可得到另一批原阿罗地平酒石酸盐DMSO溶剂化物沉淀, 可以用与上述相同的方法将其分离。或者, 用原来使用的酒石酸的对映体处理滤液或上清液, 得到对映体阿罗地平异构

体的酒石酸盐溶剂化物。当每摩尔阿罗地平使用约0.25摩尔酒石酸时, 这种处理的效果特别好(见实施例9)。向滤液或上清液中加入不同的溶剂也可促进沉淀。或者, 也可用见处理原来剩余的滤液或上清液, 可先除去溶剂或先不除去溶剂, 然后可通过本领域熟知的方法处理, 得到阿罗地平的异构体或其盐, 其中阿罗地平是原来沉淀的对映体。可以理解上述步骤可以进行多种不同的结合及重复以得到最佳的所需产率及光学纯度。因此, 由其混合物中有效地分离两种对映体是可能的。

进行拆分所优选的溶剂是DMSO, 及存在一种或多种助溶剂的DMSO, 助溶剂选自熟知的溶剂如酮、醇、醚、酰胺、酯、氯代烃、水、腈及烃。优选的酮是丙酮及甲基乙基酮(MEK)。优选的醇是C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>饱和醇如丙-2-醇。优选的醚是乙醚和四氢呋喃(THF)。优选的酰胺是N, N-二甲基甲酰胺(DMF)、N, N-二甲基乙酰胺(DMAC)及N, N'-二甲基丙基脲(DMPU)。优选的酯是乙酯如乙酸乙酯。优选的氯代烃是氯仿、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和1, 1, 1-三氯乙烷。优选的腈是C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>腈如乙腈。优选的烃是C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>烃如甲苯。

DMSO中存在的助溶剂的最大量可随所用特定助溶剂变化, 本领域技术人员在每个特定例子中可容易地确定得到所需DMSO溶剂化物沉淀的合适的用量。优选助溶剂存在的量占DMSO体积的0.2至6%(体积)。

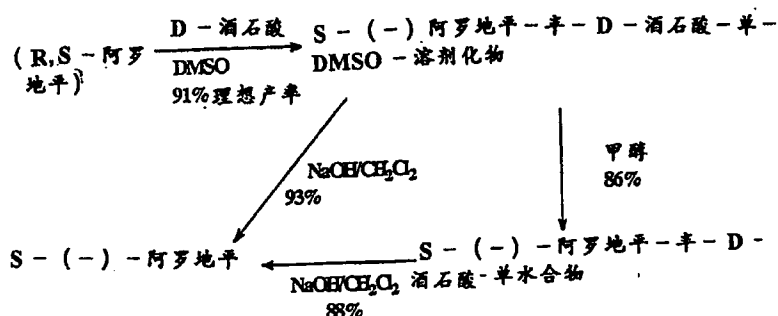
在某些例子中, 如用丙酮, 助溶剂的存在量可高达占总溶剂混合物的50%(v/v)。

分离DMSO溶剂化物沉淀的优选方法为过滤及离心。特别优选过滤。

酒石酸盐的重结晶溶剂优选醇, 如甲醇。

由其盐制备阿罗地平的碱优选金属氢氧化物、氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐及酰胺。特别优选碱金属氢氧化物及氧化物, 如氢氧化钠。

此方法的特征是在有或没有助溶剂的DMSO中将外消旋或部分拆分的阿罗地平1a与光学活性的酒石酸反应。这导致结晶沉淀的形成, 可通过过滤分离。对下面特定实施例中得到的结晶沉淀的分析表明每摩尔阿罗地平加入约1摩尔当量的DMSO和0.5摩尔当量的酒石酸。使用D-酒石酸的方法示意如下:



可以理解也可使用L-酒石酸，其中R-(+)-阿罗地平异构体形成沉淀。也应理解一旦形成沉淀，可以用几种方式进一步处理，例如如上所述提供游离碱，或提供阿罗地平异构体的盐和/或溶剂化物。还应理解基于一种特定对映体的分离（或部分分离）的发生，所得滤液因此富含另一对映体（antipode），可用相似的方式对其进一步处理。当每摩尔阿罗地平使用约0.25摩尔酒石酸时，此方法特别好。助溶剂可用于拆分步骤，并可带来经济、容易操作等优点，其条件是DMSO以足够的量存在能够产生DMSO溶剂化物沉淀。

本发明以下面的实施例举例说明。

通过手性HPLC测定光学纯度。用于此分离的HPLC的条件如下：柱—Ultron ES-OVM，卵类粘蛋白—15cm；流速—1 mL/min；测定波长—360nm；洗脱液—磷酸氢二钠缓冲液（20mM,pH7）：乙腈，80：20。样品溶解在乙腈：水，50：50，0.1 mg/ml溶液。

#### 实施例 1

由(R,S)-阿罗地平制备S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物

向搅拌的114.27g(R,S)-阿罗地平的558ml溶液中加入21g D-(-)-酒石酸（0.5摩尔当量）的DMSO溶液558ml。5分钟内开始沉淀，并将所得淤浆室温搅拌过夜。过滤收集固体，用500ml DMSO然后用500ml丙酮洗涤。然后

在50℃真空干燥过夜得到71.3g (理论产率的91%) S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物, m.p. 158 – 160℃, (实测值: C51.28%, H6.10%, N4.93%; 计算值  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$ : C51.29%, H6.10%, N4.98%), 通过手性HPLC测定98%非对映体过量 (d.e.)。

#### 实施例 2

由S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物制备S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单水合物

将50g S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物溶于250ml回流的甲醇中。冷却, 出现固体沉淀, 并将淤浆室温搅拌过夜。过滤收集固体, 用150ml甲醇洗涤, 然后在50℃真空干燥过夜得到38.4g (86%) S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单水合物, m.p. 134 – 137℃, (实测值: C52.67%, H6.25%, N5.49%; 计算值  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_6O_6] \cdot H_2O$ : C52.64%, H6.02%, N5.58%), 通过手性HPLC测定非对映体过量98%。

#### 实施例 3

由S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单水合物制备S-(-)-阿罗地平

将30g S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单水合物在230ml二氯甲烷和230ml 2N 氢氧化钠 (aq) 中形成淤浆20分钟。然后分离掉有机溶液并用水洗涤一次。蒸馏掉二氯甲烷并用己烷置换, 得到淤浆。过滤收集固体并在50: 真空干燥过夜得到21.6g (88%) S-(-)-阿罗地平, m.p. 108 – 110℃, (实测值: C58.57%, H6.37%, N6.76%; 计算值  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ : C58.75%, H6.16%, N6.85%),  $[\alpha]_D^{25} - 32.5^\circ (c=1, MeOH)$ , 通过手性HPLC测定对映体过量98.4%。

#### 实施例 4

由S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物制备S-(-)-阿罗地平

将5g S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物在56ml二氯甲烷和56ml 2N氢氧化钠 (aq) 中形成淤浆40分钟。然后分离有机溶液并用



水洗一次。蒸馏掉二氯甲烷并用己烷置换，得到淤浆。过滤收集固体并在50℃真空干燥过夜得到3.39g (93%) S-(-)-阿罗地平，m.p. 107 – 110℃，(实测值: C58.31%，H6.57%，N6.50%；计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl: C58.75%，H6.16%，N6.85%)， $\alpha_D^{25}$  -28.5°(c=1, MeOH)，通过手性HPLC测定对映体过量97%。

#### 实施例 5

由(R,S)-阿罗地平制备R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物  
向搅拌的114.27g(R,S)-阿罗地平的558ml溶液中加入21.0g L-(-)-酒石酸(0.5摩尔当量)的DMSO溶液558ml。5分钟内开始沉淀，并将所得淤浆室温搅拌过夜。过滤收集固体，用500ml DMSO然后用500ml丙酮洗涤。然后在50℃真空干燥过夜得到67.0g (理论产率的85%) R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物，m.p. 159 – 161℃，(实测值: C51.27%，H6.08%，N4.91%；计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl · 0.5[C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>] · C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS: C51.29%，H6.10%，N4.98%)，通过手性HPLC测定98%非对映体过量。

#### 实施例 6

由R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物制备R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单水合物

将40g R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物溶于200ml回流的甲醇中。冷却，出现固体沉淀，并将淤浆室温搅拌过夜。过滤收集固体，用120ml甲醇洗涤，然后在50℃真空干燥过夜得到30.0g (84%) R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单水合物，m.p. 132 – 135℃，(实测值: C52.68%，H6.23%，N5.46%；计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl · 0.5[C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>] · H<sub>2</sub>O: C52.64%，H6.02%，N5.58%)，通过手性HPLC测定非对映体过量97.5%。

#### 实施例 7

由R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单水合物制备R-(+)-阿罗地平

将25g R-(+)-阿罗地平-半-L-酒石酸盐-单水合物在200ml二氯甲烷和200ml 2N 氢氧化钠 (aq) 中形成淤浆20分钟。然后分离掉有机溶液并用水洗涤一次。蒸馏掉二氯甲烷并用己烷置换, 得到淤浆。过滤收集固体并在50℃真空干燥过夜得到17.8g (87%) R-(+)-阿罗地平, m.p. 108-110℃, (实测值: C58.67%, H6.24%, N6.76%; 计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl: C58.75%, H6.16%, N6.85%),  $\alpha_D^{25} + 28.3^\circ$  (c=1, MeOH), 通过手性HPLC测定对映体过量97.5%。

#### 实施例 8

由R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物制备R-(+)-阿罗地平

将5g R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物在56ml二氯甲烷和56ml 2N氢氧化钠 (aq) 中形成淤浆40分钟。然后分离有机溶液并用水洗涤一次。蒸馏掉二氯甲烷并用己烷置换, 得到淤浆。过滤收集固体并在50℃真空干燥过夜得到3.43g (94%) R-(+)-阿罗地平, m.p. 106-109℃, (实测值: C58.26%, H6.59%, N6.43%; 计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl: C58.75%, H6.16%, N6.85%),  $\alpha_D^{25} + 29.9^\circ$  (c=1, MeOH), 通过手性HPLC测定对映体过量98.5%。

#### 实施例 9

由(R,S)-阿罗地平制备S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物和R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物

向搅拌的1.02g(R,S)-阿罗地平的5ml DMSO溶液中加入0.099g (0.25摩尔当量)的D-酒石酸在5ml DMSO中的淤浆。然后将所得混合物搅拌过夜并将形成的固体滤掉, 用2ml丙酮洗涤并在50℃真空干燥过夜得到0.47g (理论产率的67%) S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物; m.p. 159-162℃, (实测值: C51.45%, H6.13%, N4.77%; 计算值C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl · 0.5[C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>] · C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS: C51.29%, H6.10%, N4.98%), 通过手性HPLC测定>99.5%非对映体过量。向滤液中加入0.099g (0.25摩尔当量)的L-酒石酸。然后将所得混合物搅拌过夜并将形成的固体滤掉, 用

2ml丙酮洗涤并在50℃真空干燥过夜得到0.33g (理论产率的47%) R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物, m.p. 159-162℃, (实测值: C51.49%, H6.12%, N4.85%; 计算值  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$ : C51.29%, H6.10%, N4.98%), 通过手性HPLC测定>99.5%非对映体过量。

#### 实施例 10

由(R,S)-阿罗地平制备S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物和R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物

使用实施例9的方法, 但用50: 50 (v/v) DMSO/丙酮混合物代替DMSO。

S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物的产量=0.22g (理论产率的31%); m.p. 160-163℃, (实测值: C51.13%, H6.03%, N4.91%; 计算值  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$ : C51.29%, H6.10%, N4.98%), 通过手性HPLC测定99.5%非对映体过量。

R-(+)-阿罗地平-半-L-单-酒石酸盐-DMSO-溶剂化物的产量=0.19g (理论产率的27%), m.p. 160-163℃, (实测值: C51.39%, H6.01%, N4.82%;  $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0.5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$  计算值: C51.29%, H6.10%, N4.98%), 通过手性HPLC测定98%非对映体过量。

#### 实施例 11

S-(-)-阿罗地平-半-D-酒石酸盐-单-DMSO-溶剂化物

使用相同的摩尔比重复实施例1的方法, 但是使用加入助溶剂的DMSO, 如表中所示。比例为体积比 (v/v)。然后按照实施例2-4的方法可将溶剂化物处理成S-(-)-阿罗地平。

表

助溶剂	助溶剂的体积比 (%)	由HPLC测定的非对映体过量
水	0.25%	96.8% de.
水	0.5%	87.7% de.
丙酮	1%	94% de.
二甲基乙酰胺	1%	89% de.
甲基乙基酮	2%	97% de.
四氢呋喃	2%	96.7% de.
乙酸乙酯	2%	90.4% de.
二氯甲烷	2%	93.2% de.
二甲基甲酰胺	2%	93.2% de.
甲苯	2%	72.3% de.
丙酮	5%	95% de.
异丙醇	5%	95% de.
DMPU(见本文)	5%	96.6% de.
二甲基甲酰胺	5%	93.2% de.
乙酸乙酯	5%	79.2% de.
二氯甲烷	5%	74% de.
丙酮	50%	94% de.